

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23396>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

waarden: 4,8-60,2) $\mu\text{mol/l}$ en bij de controlepersonen 12,3 (6,4-37,5) $\mu\text{mol/l}$. Uit logistische regressieanalyse bleek dat de kans op DVT bij aanwezigheid van hyperhomocysteinemie 2,5 maal zo groot was (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 1,2-5,2) als bij afwezigheid daarvan. Het risico nam toe met de leeftijd. Tot 18 $\mu\text{mol/l}$ steeg de kans op DVT niet. Dit zou kunnen wijzen op een drempeleffect. De kans op DVT was voor vrouwen ongeveer 2 maal zo groot als voor mannen. Dit geeft de indruk dat vrouwen gevoeliger zijn voor het trombogene effect van homocysteïne. Het verschil kon niet worden verklaard door specifieke risicofactoren voor DVT bij vrouwen, zoals orale anticonceptie, zwangerschap en bevalling, omdat de kans op DVT ook groter was bij vrouwen zonder deze risicofactoren. Het verband tussen hyperhomocysteinemie en DVT was onafhankelijk van proteïne C-, proteïne S- en antitrombine III-deficiëntie. Tegen de verwachting in was het gecombineerde effect van dragerschap van factor V Leiden en hyperhomocysteinemie op het risico van DVT (odds ratio: 3,5; 95%-BI: 0,7-16,9) geringer dan het effect van dragerschap van factor V Leiden alleen (odds ratio: 9,5). Gezien het geringe aantal patiënten in deze laatste analyse kan slechts de conclusie worden getrokken dat beide factoren elkaar niet potentiëren.

Uit deze resultaten blijkt dat hyperhomocysteinemie een risicofactor voor DVT is in de algemene bevolking.

LITERATUUR

- Heijer M den, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.

E.K.HOOGVEEN

C.D.A.STEHOUWER

Reumatologie

Stikstofmonoxide van belang voor de reumatologie?

In recent onderzoek is gebleken dat stikstofmonoxide (NO) een rol speelt in vele fysiologische en pathologische processen. Twee recente klinische onderzoeken hebben ook bij reumatische ontstekingsprocessen een verhoogde NO-productie aanemelijk gemaakt, op basis van verhoogde nitriet- en nitraatconcentraties.^{1,2} Stichtenoth et al. bepaalden de serumnitraatconcentratie bij patiënten met spondylarthropathie;¹ zij vergeleken de concentratie bij 7 patiënten met actieve ontsteking, bij 7 zonder actieve ontsteking en bij 10 gezonde controlepersonen. De uitkomsten waren respectievelijk 73,2 (SD: 21,7) en 31,7 (9,5) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) versus 33,4 (15,9) $\mu\text{mol/l}$. Farrell et al. bepaalden de nitrietconcentraties in synoviaal vocht en in serum als maat voor de NO-productie bij 25 patiënten met actieve reumatoïde artritis en bij 19 patiënten met primaire osteoartrose.² In synoviaal vocht waren de gemiddelde concentraties respectievelijk 0,91 (0,16) versus 0,35 (0,03) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) en in serum 0,44 (0,05) versus 0,21 (0,05) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). Er was echter bij de RA-patiënten geen correlatie tussen concentratie C-reactief proteïne en serumnitriet.

Stefanovic-Racic et al. onderzochten bij ratten met kunstmatig opgewekte artritis de profylactische en therapeutische werkzaamheid van NO-synthetaseremmers zoals N^G-methyl-L-arginine (L-NMMA) en aminoguanidine (AG).³ Toediening van L-NMMA en van AG verminderde de uitscheiding van nitriet en nitraat in de urine tot een niveau zoals bij controledieren. Wanneer L-NMMA werd toegediend nog voordat zich artritis had ontwikkeld, bleek het profylactisch te werken. Een therapeutisch effect van L-NMMA kon echter niet worden aangetoond. AG had profylactisch noch therapeutisch effect. In vitro bleek L-NMMA de sterkste remmer van de NO-productie te zijn in chondrocyten en synoviocyten.

De NO-productie lijkt van belang bij reumatische ontstekingsprocessen zoals actieve spondylarthropathie en reumatoïde artritis. Therapie gericht op vroegtijdige specifieke remming van de NO-productie zou wel eens van groot belang kunnen zijn bij de behandeling van reumatische ontstekingsbeelden.

LITERATUUR

- Stichtenoth DO, Wollenhaupt J, Andersone D, Zeidler H, Frölich JC. Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1995;34:616-9.
- Farrell AJ, Blake DR, Palmer RMJ, Moncada S. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1219-22.
- Stefanovic-Racic M, Meyers K, Meschter C, Coffey JW, Hoffman RA, Evans CH. Comparison of the nitric oxide synthase inhibitors methylarginine and aminoguanidine as prophylactic and therapeutic agents in rat adjuvant arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1922-8.

T.L.TH.A.JANSEN

Keel-, neus- en oorheelkunde

Mitochondriaal overervende niet-syndromale progressieve perceptieve slechthorendheid

De oorzaak van doofheid is, zeker op kinderleeftijd, vaak erfelijk bepaald. Er bestaan verschillende manieren waarop doofheid kan worden overgeërfd, te weten 'single gene'-mutaties, chromosomale aberraties, multifactoriële overerving en mitochondriale overerving. Een mitochondriaal overervingspatroon wordt gekenmerkt door een dominant overervingspatroon, waarbij de aandoening alleen door aangetaste vrouwen aan een volgende generatie kan worden overgedragen, terwijl dit niet kan langs de vaderlijke lijn, ook niet in latere generaties. Mitochondriën zijn kleine celorganellen die zorgen voor de energievoorziening van de cellen en die een eigen circulair DNA bevatten, dat codeert voor 13 polypeptiden die nodig zijn voor de oxidatieve fosforylering. Mitochondriaal DNA (Mt-DNA) is gevoeliger voor mutaties dan nucleair DNA, zodat sommige Mt-DNA-ziekten kunnen ontstaan als gevolg van een spontane mutatie naast de maternaal overerfbare Mt-DNA-ziekten. Kenmerkend is de 'late-onset' van deze ziektebeelden. Gehoorproblemen zijn vaak een additioneel probleem, maar slechthorendheid kan ook de enige uiting van het ziektebeeld zijn.¹

De door aminoglycoside-ototoxiciteit geïnduceerde doofheid is een bekend voorbeeld van een mitochondriaal bepaalde doofheid.^{2,3} De eraan ten grondslag liggende Mt-DNA-mutatie in het 12SrRNA-gen kan ook oorzaak zijn van een progressieve binnenoorslechthorendheid zonder dat er sprake is van een door antibiotica geïnduceerde ototoxiciteit.^{3,4} Een andere mutatie (tRNA-seer(UCN):T7445C) blijkt bij herhaling de oorzaak te zijn van een progressieve perceptieve slechthorendheid die voor het 20e levensjaar intreedt.⁵⁻⁸ Opvallend is ook de beschrijving van een Nederlandse familie met een mitochondriaal overervingspatroon voor perceptieve slechthorendheid en diabetes mellitus.⁹

Bij een familiair voorkomende progressieve perceptieve binnenoorslechthorendheid dient behalve aan de mogelijke Mendeliaanse overervingspatronen ook gedacht te worden aan een niet-Mendeliaanse wijze, in het bijzonder aan de mitochondriale overervingswijze. Het almaar en uitsluitend overerven via de maternale lijn is daarvoor een belangrijke aanwijzing.

LITERATUUR

- Reardon W, Harding AE. Mitochondrial genetics and deafness. *J Audiol Med* 1995;4:40-51.

² Hu D, Qiu WQ, Wu BT, Fang LZ, Zhou F, Gu YP, et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. J Med Genet 1991;28:79-85.

³ Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Öztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. Nat Genet 1993;4: 289-94.

⁴ Jaber L, Shohat M, Bu X, Fischel-Ghodsian N, Yang HY, Wang SJ, et al. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial disorder. J Med Genet 1992;29:86-90.

⁵ Vernham GA, Reid FM, Rundle PA, Jacobs HT. Bilateral sensorineural hearing loss in members of a maternal lineage with mitochondrial point mutation. Clin Otolaryngol 1994;19:314-9.

⁶ Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. Complete mtDNA sequence of a patient in a maternal pedigree with sensorineural deafness. Hum Mol Genet 1994;3:1435-6.

⁷ Golp M, Rapijn I. Non-Mendelian mitochondrial inheritance as a cause of progressive genetic sensorineural hearing loss. Int J Ped Otorhinolaryngol 1994;30:91-104.

⁸ Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Fournier P, Stewart IA, Maw M. Mitochondrial mutation associated with nonsyndromic deafness. Am J Otolaryngol 1995;16:403-8.

⁹ Ouweland JMW van der, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, Vijlder MF de, Struyvenberg PAA, et al. Mutation in mitochondrial t-RNA^{leu(uur)} gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. Nat Genet 1992;1: 368-71.

C.W.R.J.CREMERS
CHR.STINCKENS
R.ENSINK

Gastro-enterologie

Waarom is colonoscopie bij vrouwen moeilijker dan bij mannen?

Colonoscopie is niet eenvoudig en levert voor de onderzoeker niet zelden problemen op. Problemen kwam de befaamde colonoscopist C.B.Williams (St. Mark's Hospital, Londen) veel vaker tegen bij vrouwen (31%) dan bij mannen (16%).¹ Om de oorzaken van dit verschil op te sporen, werden van 183 vrouwen en 162 mannen van overeenkomstige leeftijd zonder structurele colorectale afwijkingen de dubbelcontrastfoto's bestudeerd.¹ Gemeten werd niet alleen de totale lengte van het colon, maar ook de lengte van de diverse colonsegmenten (rectosigmoïd, colon descendens, colon transversum en colon ascendens inclusief coecum).

Ondanks het gemiddeld kleinere postuur van vrouwen was de totale lengte van het colon bij vrouwen (mediaan 1,55 m) significant groter dan bij mannen (mediaan 1,45 m; p = 0,005). Dit verschil werd vooral bepaald door een significant langer colon transversum bij vrouwen (mediaan 48 cm) in vergelijking met mannen (mediaan 40 cm; p < 0,0001). Bovendien bleek het colon transversum bij vrouwen significant vaker diep in het bekken doorgezakt dan bij mannen (62 versus 26%; p < 0,001), hetgeen extra manoeuvreerkunst van de endoscopist vraagt.

De auteurs concluderen dat het uitvoeren van colonoscopie bij vrouwen meer technische problemen oplevert dan bij mannen. Dit wordt onder meer verklaard doordat het colon, en vooral het colon transversum, bij vrouwen langer is dan bij mannen. Deze wetenswaardigheden zijn niet alleen van nut voor de endoscopisten, maar ook voor aanvragers van colonoscopie.

LITERATUUR

¹ Saunders BP, Fukumoto M, Halligan S, Jobling C, Moussa ME, Bartram CI, et al. Why is colonoscopy more difficult in women? Gastrointest Endosc 1996;43:124-6.

L.G.J.B.ENGELS

Verloskunde en gynaecologie

Serumlipiden en preëclampsie

Van den Elzen et al. onderzochten bij 393 zwangeren van 36 jaar en ouder de relatie tussen het totale cholesterol (TC) en het 'high density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterol in het 1e trimester van de zwangerschap enerzijds en de incidentie van zwangerschapshypertensie (ZH) en preëclampsie (PE) anderzijds.¹ De zwangeren waren verwezen voor antenatale diagnostiek wegens hun leeftijd. Zij kwamen in aanmerking voor het onderzoek, indien de bloeddruk 85 mmHg of lager was. De diagnose 'ZH' werd gesteld als de diastolische bloeddruk 90 mmHg of hoger werd of als zich een stijging van 20 mmHg of meer voordeed gedurende de zwangerschap. De diagnose 'PE' werd gesteld wanneer de ZH gepaard ging met proteïnurie groter dan 500 mg per 24 h of een 'dip-stick'-test van ++ of meer. Gegevens over het beloop en de afloop van de zwangerschap werden opgevraagd bij de behandelend gynaecoloog of verloskundige.

Het TC in het 1e trimester was gemiddeld 4,94 mmol/l en het HDL 1,69 mmol/l. Bij 25 weken was dit gestegen tot respectievelijk 6,75 en 1,97 mmol/l. ZH en PE werden gezien bij respectievelijk 26 en 11 vrouwen. Vrouwen met een TC van 6,0 mmol/l of hoger in het 1e trimester hadden een relatief risico op PE van 5,0 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,2-22,5) vergeleken met vrouwen die op dat moment een TC hadden van minder dan 5,0 mmol/l. Een relatie tussen het TC en ZH kon niet worden aangetoond, evenmin als een relatie tussen serumlipiden en ZH en PE wanneer deze ná het 1e trimester werden bepaald.

In dit onderzoek wordt gesuggereerd dat de hoogte van het TC in het 1e trimester voorspellende waarde heeft voor het ontstaan van PE later in de zwangerschap. Of dit een oorzakelijk verband is, wordt echter niet duidelijk.

LITERATUUR

¹ Elzen HJ van den, Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, Bruijn AJ de, Grobbee DE. Serum lipids in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:117-22.

A.M.W.BROEKMAN

Toxicologie

Loodbelasting bij scherpschutters

Door het laboratorium van de Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant werden in het najaar van 1991 bij enkele personen bloedloodgehalten gemeten die hoger waren dan 390 µg/l. Het bleek te gaan om verontruste leden van een scherpschuttersvereniging. Egberts et al. hebben naar aanleiding daarvan een onderzoek ingesteld naar de loodbelasting en de risico-indicatoren voor een verhoogd loodgehalte in het bloed bij de leden van de desbetreffende vereniging.¹ Alle 125 leden werden uitgenodigd een vragenlijst in te vullen en bloed te laten onderzoeken. In totaal lieten 44 van hen hun bloed controleren en vulden 42 tevens de vragenlijst in.

Het loodgehalte in het bloed varieerde van 62 tot 621 µg/l, gemiddelde waarde 259 µg/l. Bij 5 personen werd een gehalte gevonden dat hoger was dan 400 µg/l, het gehalte dat als maximaal aanvaardbaar geacht wordt. Er werd geen bloedarmoede vastgesteld. Geen van de schutters oefende een beroep uit waarbij blootstelling aan lood te verwachten is. De belangrijkste risico-indicatoren voor een te hoog loodgehalte waren een functie op de schietbaan, meer dan 4 maal per maand schieten op de 25-meterbaan en zelf kogels gieten.

De schrijvers komen op grond van de uitkomsten van hun onderzoek tot de volgende aanbevelingen: goede ventilatie en schoonmaakprocedures, vervanging van de munitie door een